

# 功能化介孔硅纳米载体用于肿瘤治疗的研究进展

张翔珂 董雨萌 陈 铭 张新宇 阎雪莹\*

黑龙江中医药大学药学院 黑龙江 哈尔滨 150040

**【摘要】**：随着纳米材料研究的深入，纳米药物输送系统在癌症的治疗与诊断方面的应用越来越广泛。其中，介孔二氧化硅纳米颗粒（MSN）具有比表面积大、孔体积大、孔径可调、生物相容性高等独特优势，有利于在其基础上合成多功能的抗肿瘤药物。合成的功能化 MSN 的递送系统可以显著提高癌症的治疗效果并减少对正常组织的细胞毒性。为了进一步改善 MSN 的体内特性和潜在的临床转化，设计具有适当结构和理想的靶向效果的 MSN 至关重要。在这篇综述中，我们讨论了影响 MSN 合成以及载药的因素，重点总结了基于功能化 MSN 的癌症治疗系统的新研究进展。此外，就功能化 MSN 用于癌症治疗的挑战与未来展开了讨论。

**【关键词】**：介孔二氧化硅纳米颗粒；功能化修饰；药物；靶向性修饰；刺激响应性修饰

## Research progress of functionalized mesoporous silicon nanocarriers for tumor treatment

Xiangke Zhang, Yumeng Dong, Ming Chen, Xinyu Zhang, Xueying Yan\*

Heilongjiang University Of Chinese Medicine Heilongjiang Harbin 150040

**Abstract:** With the development of nanomaterials, nanomaterial delivery system has been widely used in the treatment and diagnosis of cancer. Among them, mesoporous silica nanoparticles (MSN) have the unique advantages of large specific surface area, large pore volume, adjustable pore size and high biocompatibility, which is conducive to the synthesis of multifunctional antitumor drugs on the basis of MSN. Synthetic functionalized MSN delivery systems can significantly improve cancer treatment efficacy and reduce cytotoxicity to normal tissues. In order to further improve the in vivo characteristics and potential clinical translation of MSN, it is very important to design MSN with appropriate structure and ideal targeting effect. In this review, we discuss the factors affecting MSN synthesis and drug delivery, focusing on the new research progress of functionalized MSN-based cancer treatment systems. In addition, the challenges and future of functionalized MSN for cancer treatment are discussed.

**Keywords:** Mesoporous Silica Nanoparticles; Functionalization Modification; Drugs; Targeted Modification; Stimulus Responsiveness Modification

根据国际癌症研究机构的统计数据，2020 年全球有 1930 万例新发癌症病例和近 1000 万人死亡。到 2040 年，新发癌症病例数预计将达到 2840 万<sup>[1]</sup>。然而，癌症预防和治疗的现状仍然令人担忧。化疗作为癌症治疗的全身治疗，采用直接杀死肿瘤细胞的细胞毒性药物<sup>[2]</sup>。但是，由于难以分辨健康细胞与癌细胞，化学疗法可能会引起全身性副作用<sup>[3]</sup>。有研究成果表明，纳米递送系统能够把药物准确、可控地递送到病变组织或细胞，改善药物在体内的分布，从而增强治疗益处并减少毒副作用<sup>[4,5]</sup>。近几年来，无机介孔材料由于其相比于有机纳米粒稳定结构优势在医学领域中的药物递送系统方面得到越来越多的重视与研究应用<sup>[6,7]</sup>。然而，它们仍然受到低载药效率和单一治疗模式的限制，导致疗效不理想和治疗应用受限。

根据文献报道，介孔材料孔径介于 2~50nm 之间，有着不同于微孔化合物和大孔材料的特点，最典型的就是具有极高的比表面积、规则有序的介孔结构、大小可调的孔径，正是由于这些明显的优势，介孔材料可以在多个领域进行应用<sup>[8,9]</sup>。其中，介孔二氧化硅纳米颗粒（Mesoporous Silica Nanoparticles, MSN）有着较高的生物相容性和化学惰性，并且对磷脂具有天然亲和力，可以通过内吞作用促进其被活细胞吸收，是进行药物递送

的理想载体<sup>[10]</sup>。

近年来，基于功能化 MSN 纳米药物载体在肿瘤治疗方面取得的成果，研究人员发现 MSN 不仅可以负载化学治疗药物，还可以与其他治疗剂（如光敏剂、光热试剂和化学动力试剂等）结合<sup>[11]</sup>，以发展新兴的癌症治疗方法，从而提高抗癌药物递送载体的治疗效果<sup>[12,13]</sup>。

## 1 MSN 载体性质及其载体研究

### 1.1 MSN 载体的特性

MSN 是一类具有无机硅氧烷结构的多孔材料，国际纯粹与应用化学联合会（International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC）将其定义为孔径在 2-50nm 范围内且孔排列有序的材料，1992 年最早由美孚公司使用液晶模板机制从铝硅酸盐凝胶中合成，称为 MCM-41<sup>[14]</sup>。

MSN 是用于医疗领域，生物材料，活性原理递送系统，酶固定化和成像的优良材料<sup>[15]</sup>。它们的结构允许嵌入大分子和小分子，DNA 吸附和遗传转移。使用 MSN 来递送生物活性分子可以保护它们在生理条件下免受降解。通过实验研究发现肿瘤细胞能够吞噬粒径在 50-300nm 之间的 MSN，当 MSN 粒径在 100nm 左右时可以被定向到肿瘤器官，具有一定靶向和缓

释效果<sup>[16]</sup>。

## 1.2 影响介孔二氧化硅载体制备的因素

介孔二氧化硅合成的过程中,溶液的pH值、硅源含量、模板剂都是影响其制备是否成功的两个关键的因素<sup>[17]</sup>。这其中反应溶液的pH是MSN能否形成的重要因素<sup>[18,19]</sup>。在pH<2时,硅源聚合速度很慢,减弱了硅源与表面活性剂相互作用,导致很难产生沉淀,将pH调整到6到11时,明显加快了硅源聚合速率,同时也加快了硅源与表面活性剂间相互作用,从而得到粒径可控的MSN<sup>[20-22]</sup>。

## 1.3 MSN的载药方法及其结构修饰方法

MSN中载药主要是利用其强大的吸附特性,亲水性与疏水性的药物都可载入MSN的孔隙中。虽然MSN与其他载体相比本身具有更大的承载能力,但未经修饰的MSN可能会造成药物提前释放,且MSN表面有大量活性羟基,亲水性强,使其极易形成附聚体或二次聚集,不利于其在材料中的分散,进而影响材料的结构与性能<sup>[23]</sup>。

为了进一步提高溶解、载药量,也为纳米粒进一步接枝或者功能化提供可能,需要进一步对MSN进行修饰引入新的部分。MSN表面改性的化学方法主要分为共缩合法和后嫁接法<sup>[24]</sup>。共缩合法是指合成过程中在模板剂的作用下,将有机偶联剂与无机硅源同时加入,在生成介孔结构的同时将官能团引入,也称一步合成法。后嫁接改性是以选择性方式将携带官能团的各种改性剂附着到纳米颗粒的内外表面和或孔口<sup>[25,26]</sup>。

## 2 功能化MSN用于癌症治疗

### 2.1 pH 响应型

近年来通过在MSN表面进行修饰使其根据内源性刺激智能化释放药物成为研究热点。根据人体生理正常组织的pH值与肿瘤组织不同构建pH响应型药物递送系统,用于癌症的有效治疗。

Zhao等人开发了一种基于MSN的pH响应药物递送系统,用于索拉非尼和熊果酸的共递送。在这项研究中,壳聚糖-乳糖酸通过pH不稳定的酰胺键在MSN表面上共价共轭,最终药物递送系统实现了两种药物在酸性条件下(pH 5.0)控制性释放<sup>[27]</sup>。

### 2.2 化还原响应型

氧化应激反应和肿瘤的发生发展密切相关,正常细胞中的活性氧(ROS)和抗氧化剂的生成是平衡的,而癌细胞中的ROS水平则因代谢改变、某些基因突变和线粒体功能障碍而上调。谷胱甘肽(GSH)是一种生物还原剂,可作为活性氧清除剂对抗这种情况<sup>[27]</sup>。细胞内GSH浓度在2-10 mM范围内,比细胞外部分(2-20 nM)的浓度稍高;这种浓度差异可以允许药物在进入细胞质时从氧化还原反应纳米载体中释放<sup>[28]</sup>。

Kim等人使用二硫键作为MSN和表面覆盖β-环糊精部分之间的连接物,证明了阿霉素对肺腺癌细胞的有效毒性<sup>[29]</sup>。Xiao等人首先将MSN氨基化后修饰上巯基,阿霉素与MSN表面结合形成二硫键,纳米粒通过整合素介导的内吞作用被癌细胞吸收,二硫键由癌细胞中的高浓度GSH触发,实现了DOX的可控性释放,进一步证实了GSH是一种很好的内源性药物释放刺激响应物,具有广阔的应用前景<sup>[30]</sup>。

### 2.3 光响应型

除了利用内部环境响应外,外源性手段也是很好的选择。使用光来打开MSN吸引起了很多人的兴趣,因为它只需要一个特定的光源,易于应用,可以控制药物释放的时间和部位。

Guardado Alvarez等人利用光不稳定香豆素分子与β-环糊精非共价结合封堵MSN,在800 nm的双光子激发下固定在纳米孔上的香豆素的键断裂,释放β-环糊精与药物<sup>[31]</sup>。Mei等人将具有反式偶氮苯结构的两性共聚合物组装到β-环糊精上以覆盖HMS表面。所制备的纳米复合材料可以通过转换光照以“释放-停止-释放”的方式释放药物<sup>[32]</sup>。

### 2.4 介孔二氧化硅用于新兴肿瘤治疗方法

随着纳米材料研究的深入,出现了系列新兴癌症疗法,如光动力疗法、光热疗法、化学动力疗法、声动力疗法和饥饿疗法等,为癌症的精准有效治疗提供了可能。MSN得益于其易于表面功能化的特性,有利于在其基础上建立用于新兴肿瘤治疗方法的纳米药物。

在众多肿瘤治疗方法中,光疗法因具有可调节激光照射剂量,精确靶向肿瘤部位,侵袭性小等优点而备受关注<sup>[33]</sup>。该疗法是通过将光治疗剂输送至肿瘤部位后,利用特定波长的激光进行局部照射,从而实现对皮肤癌、乳腺癌等浅表肿瘤的消融作用。其中,光热治疗和光动力治疗在肿瘤治疗中具有较大的发展前景。PTT是利用物理能量作用在患者身上使患处发热,最终利用一定的温度(40-44℃)达到治疗目的的疗法<sup>[34]</sup>。PDT是利用聚集在肿瘤处的光敏剂,在某一波长光源的激发下从基态跃迁至激发态,激发态的光敏剂把能量传递给氧气分子,从而生成诱导癌细胞坏死的ROS治疗肿瘤。这些光疗法与其他治疗(例如化疗或免疫治疗)的组合通常对肿瘤生长,复发和转移具有显著的协同作用。

Peng等<sup>[35]</sup>人通过表面引发的原子转移自由基聚合,用聚合物PEGMA-co-HEMA对MSN进行表面修饰得到多功能纳米平台MSN@poly(PEGMA-co-HEMA-g-多柔比星(DOX)/吲哚菁绿(ICG)进行有效的光热-化疗联合治疗。抗癌药物DOX通过可逆共价键顺式-乌尿酸酐键连接在MSN表面上的聚合物上,同时小分子染料被加载到MSN的孔隙中。在酸性环境刺激下,顺式-乌尿酸酐键断裂并释放DOX,光热转化诱导的高温加速了可逆共价键断裂,在最高50℃的高温下酸性环境下累

积的药物释放量比正常生理条件 ( $T=37^{\circ}\text{C}$ ) 下增加 24.3%, 表明提高温度可以减少达到血药浓度所需的时间。尽管协同治疗体系取得了很大进展, 但治疗效果仍受到一些方面的限制, 如肿瘤微环境缺氧, 作用时间短和 ROS 作用区域有限等<sup>[36]</sup>。因此, 多功能 MSN 载体的建立可结合多方面有利因素, 在调节肿瘤微环境的基础上获得更好的治疗效果。

### 3 结论

本文详细介绍了利用 MSN 的各种特有优势进行功能化修饰, 来建立起功能化介孔硅纳米载体用于肿瘤治疗。经多种修

饰后的复合纳米载体均显示出了优异的肿瘤抑制率。但由于人体环境复杂, 机体拥有复杂而多变的免疫功能, 体外模拟实验与动物实验很难在真正意义上复原药物在人体的递送以及代谢过程。不仅如此, 在目前的一些研究成果中, 实验者也指出功能化介孔二氧化硅载体存在着药物不能完全释放、分散性差、合成方法重复性不高等问题, 限制了介孔二氧化硅药物的工业化生产以及临床应用, 还需更深入地科学研究与探索。尽管如此, 功能化的介孔二氧化硅载体凭借其优异的特性给研究者们展现出了无限的可能, 在治疗复杂多样的肿瘤方面拥有良好的发展潜力。

### 参考文献:

- [1] H Sung, J Ferlay, RL Siegel, et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries *CA Cancer J Clin* 71: 209-249.
- [2] KJ Gotink, HJ Broxterman, M Labots, et al. (2011) Lysosomal sequestration of sunitinib: a novel mechanism of drug resistance *Clin Cancer Res* 17: 7337-7346.
- [3] H Lee, SM Dellatore, WM Miller, PB Messersmith (2007) Mussel-inspired surface chemistry for multifunctional coatings *Science* 318: 426-430.
- [4] F Amri, NLW Septiani, M Rezki, et al. (2021) Mesoporous  $\text{TiO}_2$ -based architectures as promising sensing materials towards next-generation biosensing applications *J Mater Chem B* 9: 1189-1207.
- [5] TL Nguyen, Y Choi, J Kim (2019) Mesoporous Silica as a Versatile Platform for Cancer Immunotherapy *Adv Mater* 31: e1803953.
- [6] B Escriche-Navarro, A Escudero, E Lucena-Sanchez, F Sancenon, A Garcia-Fernandez, R Martinez-Manez (2022) Mesoporous Silica Materials as an Emerging Tool for Cancer Immunotherapy *Adv Sci (Weinh)*: e2200756.
- [7] J Salapa, A Bushman, K Lowe, J Irudayaraj (2020) Nano drug delivery systems in upper gastrointestinal cancer therapy *Nano Converg* 7: 38.
- [8] L Laskowski, M Laskowska, N Vila, M Schabikowski, A Walcarius (2019) Mesoporous Silica-Based Materials for Electronics-Oriented Applications *Molecules* 24.
- [9] X Yang, P Qiu, J Yang, et al. (2021) Mesoporous Materials-Based Electrochemical Biosensors from Enzymatic to Nonenzymatic *Small* 17: e1904022.
- [10] Y Kuang, J Zhai, Q Xiao, S Zhao, C Li (2021) Polysaccharide/mesoporous silica nanoparticle-based drug delivery systems: A review *Int J Biol Macromol* 193: 457-473.
- [11] A Barkat, S Beg, SK Panda, SA K, M Rahman, FJ Ahmed (2021) Functionalized mesoporous silica nanoparticles in anticancer therapeutics *Semin Cancer Biol* 69: 365-375.
- [12] L Shao, T Hu, X Fan, et al. (2022) Intelligent Nanoplatform with Multi Therapeutic Modalities for Synergistic Cancer Therapy *ACS Appl Mater Interfaces* 14: 13122-13135.
- [13] H Zhao, J Wang, X Li, et al. (2021) A biocompatible theranostic agent based on stable bismuth nanoparticles for X-ray computed tomography/magnetic resonance imaging-guided enhanced chemo/photothermal/chemodynamic therapy for tumours *J Colloid Interface Sci* 604: 80-90.
- [14] J Wang, B Li, X Pu, et al. (2020) Injectable Multicomponent Biomimetic Gel Composed of Inter-Crosslinked Dendrimeric and Mesoporous Silica Nanoparticles Exhibits Highly Tunable Elasticity and Dual Drug Release Capacity *ACS Appl Mater Interfaces* 12: 10202-10210.
- [15] CH Tsai, JL Vivero-Escoto, Slowing, II, IJ Fang, BG Trewyn, VS Lin (2011) Surfactant-assisted controlled release of hydrophobic drugs using anionic surfactant templated mesoporous silica nanoparticles *Biomaterials* 32: 6234-6244.
- [16] T Li, S Shi, S Goel, et al. (2019) Recent advancements in mesoporous silica nanoparticles towards therapeutic applications for cancer

Acta Biomater 89: 1-13.

- [17] D Zhao, J Feng, Q Huo, et al. (1998) Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores Science 279: 548-552.
- [18] I Ponton, A Marti Del Rio, M Gomez Gomez, D Sanchez-Garcia (2020) Preparation and Applications of Organo-Silica Hybrid Mesoporous Silica Nanoparticles for the Co-Delivery of Drugs and Nucleic Acids Nanomaterials (Basel) 10.
- [19] MX Wu, X Wang, YW Yang (2018) Polymer Nanoassembly as Delivery Systems and Anti-Bacterial Toolbox: From PGMA to MSN@PGMA Chem Rec 18: 45-54.
- [20] A Rhazouani, H Gamrani, M El Achaby, et al. (2021) Synthesis and Toxicity of Graphene Oxide Nanoparticles: A Literature Review of In Vitro and In Vivo Studies Biomed Res Int 2021: 5518999.
- [21] C Chircov, A Spoiala, C Paun, et al. (2020) Mesoporous Silica Platforms with Potential Applications in Release and Adsorption of Active Agents Molecules 25.
- [22] V Selvarajan, S Obuobi, PLR Ee (2020) Silica Nanoparticles-A Versatile Tool for the Treatment of Bacterial Infections Front Chem 8: 602.
- [23] X He, F Chen, Z Chang, et al. (2022) Silver Mesoporous Silica Nanoparticles: Fabrication to Combination Therapies for Cancer and Infection Chem Rec 22: e202100287.
- [24] E Sharifi, A Bigham, S Yousefiasl, et al. (2022) Mesoporous Bioactive Glasses in Cancer Diagnosis and Therapy: Stimuli-Responsive, Toxicity, Immunogenicity, and Clinical Translation Adv Sci (Weinh) 9: e2102678. Doi:10.1002/advs.202102678
- [25] M Koochi Moftakhari Esfahani, SE Alavi, PJ Cabot, N Islam, EL Izake (2022) Application of Mesoporous Silica Nanoparticles in Cancer Therapy and Delivery of Repurposed Anthelmintics for Cancer Therapy Pharmaceutics 14.
- [26] RK Kankala, YH Han, HY Xia, SB Wang, AZ Chen (2022) Nanoarchitected prototypes of mesoporous silica nanoparticles for innovative biomedical applications J Nanobiotechnology 20: 126.
- [27] R Zhao, T Li, G Zheng, K Jiang, L Fan, J Shao (2017) Simultaneous inhibition of growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by co-delivery of ursolic acid and sorafenib using lactobionic acid modified and pH-sensitive chitosan-conjugated mesoporous silica nanocomplex Biomaterials 143: 1-16.
- [28] N Traverso, R Ricciarelli, M Nitti, et al. (2013) Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance Oxid Med Cell Longev 2013: 972913.
- [29] SP Hadipour Moghaddam, M Yazdimamaghani, H Ghandehari (2018) Glutathione-sensitive hollow mesoporous silica nanoparticles for controlled drug delivery J Control Release 282: 62-75.
- [30] H Kim, S Kim, C Park, H Lee, HJ Park, C Kim (2010) Glutathione-induced intracellular release of guests from mesoporous silica nanocontainers with cyclodextrin gatekeepers Adv Mater 22: 4280-4283.
- [31] TM Guardado-Alvarez, L Sudha Devi, MM Russell, BJ Schwartz, JI Zink (2013) Activation of snap-top capped mesoporous silica nanocontainers using two near-infrared photons J Am Chem Soc 135: 14000-14003.
- [32] X Mei, S Yang, D Chen, et al. (2012) Light-triggered reversible assemblies of azobenzene-containing amphiphilic copolymer with beta-cyclodextrin-modified hollow mesoporous silica nanoparticles for controlled drug release Chem Commun (Camb) 48: 10010-10012. Doi:10.1039/c2cc33995a
- [33] B Chen, J Cao, K Zhang, et al. (2021) Synergistic photodynamic and photothermal therapy of BODIPY-conjugated hyaluronic acid nanoparticles J Biomater Sci Polym Ed 32: 2028-2045. Doi:10.1080/09205063.2021.1954138
- [34] X Li, JF Lovell, J Yoon, X Chen (2020) Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer Nat Rev Clin Oncol 17: 657-674.
- [35] S Peng, F Zhang, B Huang, J Wang, L Zhang (2021) Mesoporous Silica Nanoprodrug Encapsulated with Near-Infrared Absorption Dye for Photothermal Therapy Combined with Chemotherapy ACS Appl Bio Mater 4: 8225-8235.
- [36] X Cai, Y Luo, Y Song, et al. (2018) Integrating in situ formation of nanozymes with three-dimensional dendritic mesoporous silica nanospheres for hypoxia-overcoming photodynamic therapy Nanoscale 10: 22937-22945. Doi:10.1039/c8nr07679k